

(Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel
[Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann].)
(Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. Roulet).

Beitrag zur pathologischen Histologie der Brucellosen beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Ulrich Steiger
von Flawil, St. Gallen



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Prof. Dr.
F. Roulet.

Tag der Promotion: 5. März 1954.



Sonderdruck aus «Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und
Bakteriologie», Vol. 18, No. 3 (1955).

Bei der chronisch verlaufenden Brucellose finden sich granulomatöse Entzündungsformen wie bei der Tuberkulose, der Syphilis, der Lepra usw., die man als spezifisch anzusehen geneigt sein könnte. Diese «Bang»-Granulome sind allerdings oft sehr schwer mit Sicherheit von tuberkulösen Veränderungen abzutrennen.

Löffler und *v. Albertini* (1930) beschreiben als erste tuberkuloide Granulome bei einem Falle von menschlicher Brucellose, bei welchem wegen unklaren hepatolienalen Krankheitsbildes, das sich erst später als Bangsche Krankheit herausstellte, die Milz entfernt und histologisch untersucht wurde. Die Granulome werden als tuberkulösen Veränderungen sehr ähnlich beschrieben. Gegen Tuberkulose spreche eine ausgedehnte unspezifische Begleitentzündung mit fibrösem Exsudat, herdförmigen und sklerosierenden Prozessen. Öfters bestehe Beziehung zu Gefäßen.

Gregersen und *Lund* (1931), welche ein Jahr später über ähnliche Befunde berichtet haben, beschrieben die Hauptzellen der Granulome als «Fibroblasten» vom einfachen Typus und sind der Meinung, es handle sich nicht um Epitheloidzellen.

In einer umfangreichen Arbeit faßt *Wohlwill* (1932) seine Befunde bei einem Fall von Bangscher Granulomatose zusammen. Er findet die Granulome fast übereinstimmend mit denen der Tierversuche (*Schroeder*, 1911; *Smith* und *Fabyan*, 1912, und besonders *Jaffé*, 1922). Die Epitheloidzellen seien weniger gut abgegrenzt und schwächer färbbar als bei der Tuberkulose. Ferner fehle auch bei seinem Falle, wie übrigens auch bei den Untersuchungen von *Jaffé*, die zentrale Nekrose. Oft finde sich eine starke Verfettung der großen Zellen. Ein regelmäßiges Vorkommen von eosinophilen Granulocyten unterscheide weiterhin die Bangschen Knötchen von der Tuberkulose. Auch von *Forbus* und seinen Mitarbeitern wird eine regelmäßige Vermehrung der eosinophilen Zellen angegeben, was diese Autoren sogar dazu veranlaßt, die Lymphogranulomatose als Brucellose anzusehen.

Rössle (1933) beschreibt frische akute Veränderungen eines excidierten Achsellymphknotens bei einem Melker, der sich an der Hand mit *Brucella*

abortus infiziert hatte. Er sieht die Bildung der Knötchen als Ausdruck einer allergischen Reaktion an. *Rössle* ist überhaupt der Meinung, daß nur Krankheiten, die allergischen Charakter annehmen können, in Granulomform auftreten. Die Differentialdiagnose zwischen tuberkulösem und Bangschem Granulom biete dem Erfahrenen keine Schwierigkeiten.

Hauptsächlich *Löffler* und *von Albertini* (1930) und *von Albertini* und *Lieberherr* (1937) fassen den Morbus Bang als vorwiegend hepatolienales Krankheitsbild auf. Jedem Fieberanstieg soll eine Ausschwemmung von Bazillen, wahrscheinlich aus der Milz, zugrunde liegen. Es sei anzunehmen, daß die Brucellen zuerst im Retikuloendothel der Milz, der Leber und des Knochenmarkes, in den «primären Blutfiltern» (nach *Askanazy*, Z. Path. 1906, 642) fixiert werden.

Weitere typische Granulome werden von *Wegener*, *Nicod* und *Audéoud* beschrieben. Wichtige und sehr gute Beiträge zur Erforschung der Brucellose sind auch in der italienischen Literatur zu finden, u. a. in neuerer Zeit von *Cinti* (1950) und *L. Ajello* (1950).

Spink, *Hoffbauer*, *Walker* und *Green* (1949) geben die Resultate von zahlreichen Leberpunktionen und Leberbiopsien in frühen Stadien des Morbus Bang an. Sie finden ausnahmslos die tuberkuloseähnlichen Granulome. Sie empfehlen deshalb die Punktion oder Biopsie zur Sicherung der Diagnose.

Als Beitrag zu den pathologisch-anatomischen Befunden bei Bangscher Krankheit sei hier das Sektionsergebnis eines eigenen Falles geschildert:

Auszug aus den Krankengeschichten. (Für die Überlassung der Angaben aus den Krankengeschichten danke ich Herrn Prof. *H. Staub*, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Basel.)

Anamnese: 65jährige Frau. Als Kind Polyarthrits rheumatica. 1928 Entfernung einer Ovarialcyste.

1930 wegen Polyneuritis, 1931 wegen Influenza und Bronchitis in Spitalpflege.

1938 Operation eines Bowenschen praecarcinomatösen Epithelioms der Analgegend und Bestrahlung in der Dermatologischen Klinik.

Im Februar 1939 erkrankte die Patientin an einem Katarrh mit Auswurf. Seither litt sie unter sehr starkem Husten. In der letzten Zeit vor dem Spital-eintritt Nachtschweiß. Angeblich kein Fieber. *Spitalaufnahme* 24. Aug. 1939.

Status: Allgemeinzustand reduziert, mittlerer Ernährungszustand. Sensorium frei.

Lungen: Dämpfung im Bereich der rechten Spitze mit Bronchialatmen und klingenden, mittelblasigen Rasselgeräuschen. Links basal trockene Nebengeräusche.

Röntgenologisch bestand eine Verschattung beider Spitzenfelder, rechts stärker als links. Leichte Verschattung auch im Gebiete des linken Unterfeldes. Kalkdichte Schatten in beiden Hili.

Herz: Etwas nach links verbreitert. Systolisches Geräusch. Zweiter Aortenton verstärkt gegenüber zweitem Pulmonalton.

Leber in der Medioclavicularlinie 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Milz nicht palpabel.

Keine Oedeme. Im Sputum konnten nie Tbb. nachgewiesen werden. Flockungsreaktion nach Takata negativ. Wassermann-Reaktion negativ. Im Blutbild relative Lymphocytose. Senkungsreaktion 19/46 mm (Aug. 1939), 65/96 mm (Oktober 1939).

Verlauf: In der Klinik hatte die Patientin immer hohes, unregelmäßiges Fieber bis gegen 40° mit öfteren Remissionen morgens bis um 37°.

Eine am 23. September vorgenommene Agglutination ergab ein positives Resultat für Morbus Bang bis zur Verdünnung 1 : 640. Auf Causyththerapie entfieberte die Patientin, blieb aber nur unter dieser Behandlung afebril oder leicht subfebril. Der Allgemeinzustand besserte sich, und die Patientin, die vorher oft verwirrt und sehr schwach gewesen war, konnte wieder aufstehen. *Spitalentlassung* am 21. 10. 1939.

Zu Hause erneut Fieberschübe und Verschlechterung des Allgemeinzustandes; deswegen wieder *Spitaleinweisung* am 24. Januar 1940.

Status beim Wiedereintritt in die Medizinische Klinik: Sehr reduzierter Allgemeinzustand. Stark abgemagert mit leicht cyanotischer, schlaffer Haut.

Lungen- und Herzbefund fast gleich wie im August 1939.

Abdomen vorgewölbt, gespannt, leichte Druckdolenz im rechten Unter- und Oberbauch.

Die Leber 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens als derber Rand zu fühlen.

Die Milz perkutorisch vergrößert, der untere Rand knapp palpabel.

Agglutination auf Bang 1 : 640 positiv. Senkungsreaktion 52/76 mm. Starke relative Lymphocytose. Flockungsreaktion nach Takata positiv. Psychisch zeigte sich eine leichte senile Demenz, die während des Spitalaufenthaltes rasch zunahm.

Der *Verlauf* war wechselnd und stark vom psychischen Zustande abhängig. Unter Causyththerapie abends nur subfebrile Temperaturen, morgens afebril.

Anfangs März immer mehr körperlicher und geistiger Zerfall. Blaßgelbliches Aussehen.

Vom 11. März an war die Patientin somnolent. Nackensteifigkeit. Keine neurologischen Befunde. Bei der Lumbalpunktion erhielt man nur einige Tropfen blaßgelblichen, klaren Liquor.

Am 13. März 1940 *Exitus*.

Die klinische Diagnose lautete: Morbus Bang, alte Lungentuberkulose, fragliche Bang-Meningoencephalitis.

Sektionsprotokoll. (S.N. 305/40), gekürzt.

Kleine, stark abgemagerte Leiche mit blaßgelb gefärbter Haut.

Bauch situs: In der Bauchhöhle kein Erguß. Großes Netz mit der vorderen Bauchwand verwachsen. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Sie zeigt leicht körnige Oberfläche. Milz in starke Verwachsungen eingelagert, vergrößert. Zwerchfell rechts am unteren Rand der 5. Rippe, links am unteren Rand der 4. Rippe.

Brust: Lungen ziemlich stark gebläht. In der Pleurahöhle kein Erguß.

Herz: Größer als die Leichenfaust (Gewicht: 290 g), stark fettbewachsen. Am Klappenapparat, Endocard und den Coronargefäßen sowie an der Aorta keine wesentlichen pathologischen Befunde. Herzmuskel trüb, braunrötlich, nicht gefleckt.

Lungen: Linke Lunge frei, Pleura zart und glänzend. In den oberen Partien sind die beiden Lappen miteinander verwachsen. Das Gewebe knistert. Oberlappen blutreich, stark saftig und gebläht. Auf Schnitt dunkelgraurot, unregelmäßig retikulär gezeichnet, mit grauen bis schiefrigen, faserigen Gewebzügen und vereinzelten gelblichen Herden. Hintere Abschnitte beider Lappen weniger luftig, dichter und dunkler. Es lassen sich da und dort kleine gelblichweiße Pfröpfe aus den Bronchien auspressen. Rechte Lunge im Oberlappengebiet wenig verwachsen. Lappen untereinander verlötet. Mittelappen nicht ausgebildet. Besonders im Oberlappen ist das Gewebe blasig und oberflächlich blaß. Die Spitze läßt einige narbige Einziehungen feststellen. Auf Schnitt zeigt sich darunter nur eine schiefrige Umwandlung mit einigen bis erbsengroßen cystischen Bläschen. Sonst ist das Gewebe im Paravertebralschnitt wie links dunkelgraurot, sehr blutreich und weist dieselben netzartigen schiefrigen Zeichnungen auf. Der Oberlappen ist wie links sehr saftig und stark gebläht. Bronchialschleimhaut gerötet. Die Bronchien enthalten rötlichen Schaum und wenig eitrigem Schleim, überall gut durchgängig. Intima der Lungenarterien leicht fleckig.

Die Hiluslymphknoten rechts etwas vergrößert und geschwollen. Sonst sind sie schiefrig und fest, manchmal verhärtet.

Halsorgane: Gaumenmandeln narbig atrophisch: auf Schnitt graurötlich und sklerotisch.

Lymphknoten an der Bifurkation stark vergrößert. Sie bilden ein doppelpflaumengroßes Paket, welches auf der Schnittfläche eine bunte Beschaffenheit aufweist: Schnitt graurot, sehr feucht, mit einzelnen schiefrigen Bezirken. In der Mitte befindet sich ein kleiner, knochenharter, von der Umgebung isolierter Herd.

Die übrigen Lymphknoten, namentlich die paratrachealen, sind ebenfalls vergrößert, graurötlich und von gelben Einschlüssen durchsetzt. Vielfach sind sie stark verschwielt.

Bauchorgane: Milz stark vergrößert ($15 \times 9,5 \times 3,5$ cm), Gewicht 335 g. Auf Schnitt erscheint sie dunkelrot. Die Follikel sind undeutlich. Das Gewebe ist eine Spur abstreifbar und erweicht. Leber stark mit dem Zwerchfell verwachsen. Längsachse 27 cm, rechter Lappen 21 cm, linker Lappen 16,5 cm breit. Dicke am rechten Lappen 7 cm. Gewicht 1935 g. An der Oberfläche ist das Gewebe ziemlich bunt, fein marmoriert, gelblich und dunkelrot. Der Schnitt zeigt nicht mehr die gewöhnliche Läppchenzeichnung. Gewebe körnig und ebenfalls gelblichrötlich und dunkelrot marmoriert.

Portale Lymphknoten nicht vergrößert.

Nebennieren klein, fettarm und unregelmäßig geschichtet. Nieren groß (360 g). Oberfläche fast glatt, mit einzelnen nicht sehr tiefen Einziehungen. Gewebe graurot, etwas bunt und leicht geschwollen. Mark und Rinde richtig beschaffen. Nierenbecken rechts blaß, links gerötet und verdickt.

Beckenorgane: O. B. Linkes Ovar fehlt.

Magendarmkanal: Zwischen einzelnen Teilen des Darmes finden sich zahlreiche Verwachsungen, besonders ileocecal. Wurmfortsatz fehlt. Schleimhaut ohne wesentliche Veränderungen. In der Gegend der Leberpforte, an der kleinen Krümmung des Magens, findet sich ein gut faustgroßes festes Lymphknoten-konglomerat. Die Pfortader verläuft darüber ohne Veränderungen. Auf Schnitt

zeigt sich das Gewebe demjenigen der Bifurkationslymphdrüsen entsprechend unregelmäßig, etwas markig, graurot marmoriert.

Pankreas feinkörnig. Auf Schnitt unversehrt, gelblich.

Paraaortale Lymphknoten graurot, auf der linken Seite mäßig vergrößert, ziemlich blutreich und geschwollen.

Auch die inguinalen Lymphdrüsen vergrößert, fest, auf dem Schnitt wiederum leicht körnig, graurötlich.

Das Knochenmark im Femur ist graurot und geschwollen.

Gehirn: Innenseite der Dura mater zeigt viele kleine Blutungen, welche jedoch keine Membran bilden. Dura gelblich-bräunlich verfärbt. Auf der rechten Seite besteht auf der Scheitelhöhe ein flaches, gut handtellergroßes Blutgerinnsel, das den Parietallappen etwas eindellt. Weiche Hirnhäute sulzig. Hirnwindungen schmal. Schnitte durch das Kleinhirn, verlängertes Mark, Brücke und Großhirn zeigen außer Blutreichtum und manchmal etwas feuchter Hirnsubstanz keine herdförmigen Veränderungen. Ventrikel mittelstark erweitert.

Histologische Befunde.

Lymphknoten: Die Veränderungen sind in allen untersuchten Lymphknoten mehr oder weniger dieselben. Im Vordergrund steht eine diffuse, proliferative Reaktion der Reticulumzellen. Es sind nicht nur die Sinusreticulumzellen, sondern auch diejenigen der Markstränge, nicht aber die der Follikel vermehrt. Sie bilden mehr oder weniger deutlich individualisierte Gruppen von verästelten, oft mehrkernigen Zellen oder auch lockere Netze, in deren Maschen die Lymphocyten liegen (Abb. 1).

In den Sinus trifft man das Bild eines großzelligen Sinuskatarrhs, wobei allerdings die Zellen nicht immer abgerundet sind, sondern häufig ihre Beziehungen zum übrigen Zellennetz beibehalten haben. Ferner enthalten auffallend reichlich vorhandene Reticulumzellen ein stark homogenisiertes Cytoplasma, das sich mit Pyronin in der Unna-Pappenheim-Färbung intensiv färbt. Gleichzeitig sind die Plasmazellen deutlich vermehrt. Diese größeren Zellformen enthalten gelegentlich zwei Kerne. In einzelnen Lymphknoten gruppieren sich die Reticulumzellen granulomartig; sie bilden ein teils loses, teils kompaktes Netz, in welchem oft mehrkernige, ovale Riesenzellen auftreten. Manchmal zwingt sich ein Vergleich mit Tuberkeln geradezu auf (Abb. 2).

Häufig sind auch isolierte Riesenzellen außerhalb der Granulome anzutreffen. Man sieht sie ferner hie und da, in Gruppen von 2—3 Elementen, sowohl im lymphatischen Grundgewebe als in den Sinus (Abb. 3).

Weitere Lymphknoten zeigen regelrechte und mehr oder weniger dichtstehende Granulome, die sich wohl aus den erwähnten knötchenförmigen Reaktionen entwickeln. Ihr Aufbau ist stets ein loser. Die Zellen sind eigentlich selten gebläht oder abgekantet, sondern bleiben durchwegs im Verband. Auch lassen die Silberimprägnationen in solchen Knötchen ein lockeres Fasergerüst beobachten. Hyalinisierungen kommen allerdings schon in kleinen solchen Granulomen vor. Sie können auch im Bilde vorherrschen, wobei größere hyalin sklerotische «Narben» beobachtet werden.

In vielen Riesenzellen liegen Kalkmassen: Es handelt sich um rundliche, geschichtete, konkrementartige Formationen, die oft eine deutliche Doppelbrechung zeigen. Entweder liegen sie in einem umschriebenen Teil des Cyto-

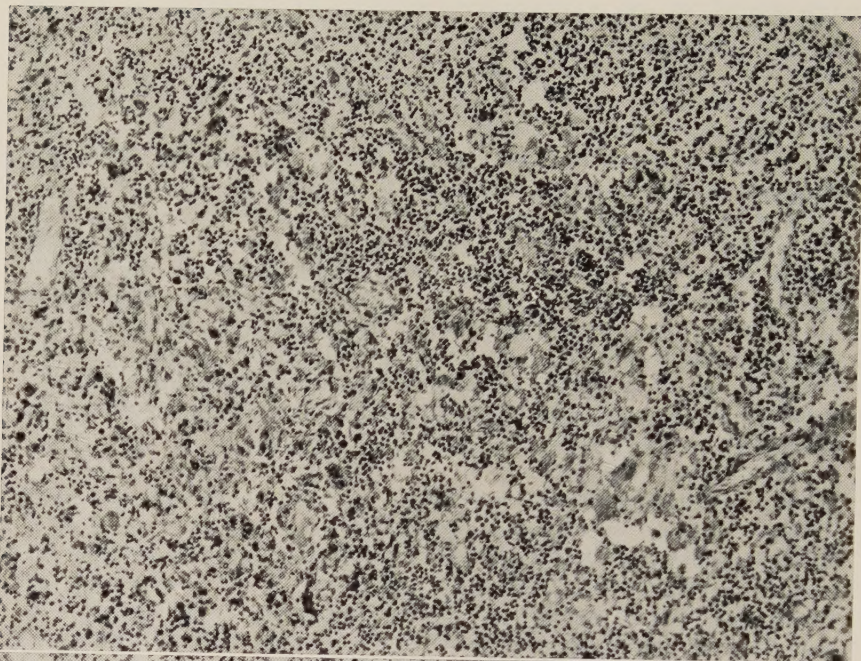


Abb. 1.

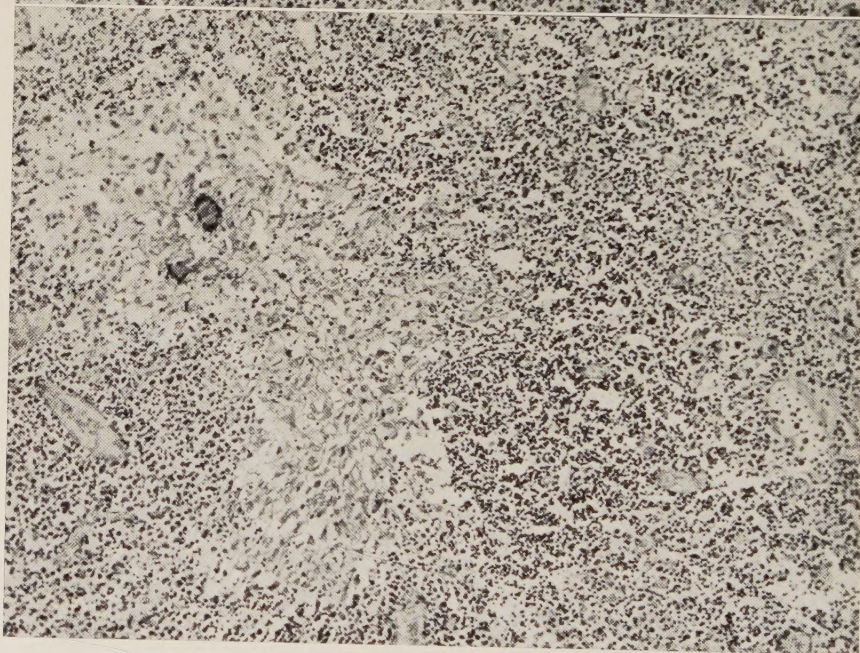


Abb. 2.

Abb. 1. *Lymphknoten*: Diffuse proliferative Reaktion der Reticulumzellen. Andeutung von Knötchen mit Riesenzellenbildung (Vergr. 130 $\times$).

Abb. 2. *Lymphknoten*: Lockere Reticulumzellwucherung mit 2 Riesenzellen (Vergr. 100 $\times$).



Abb. 3.

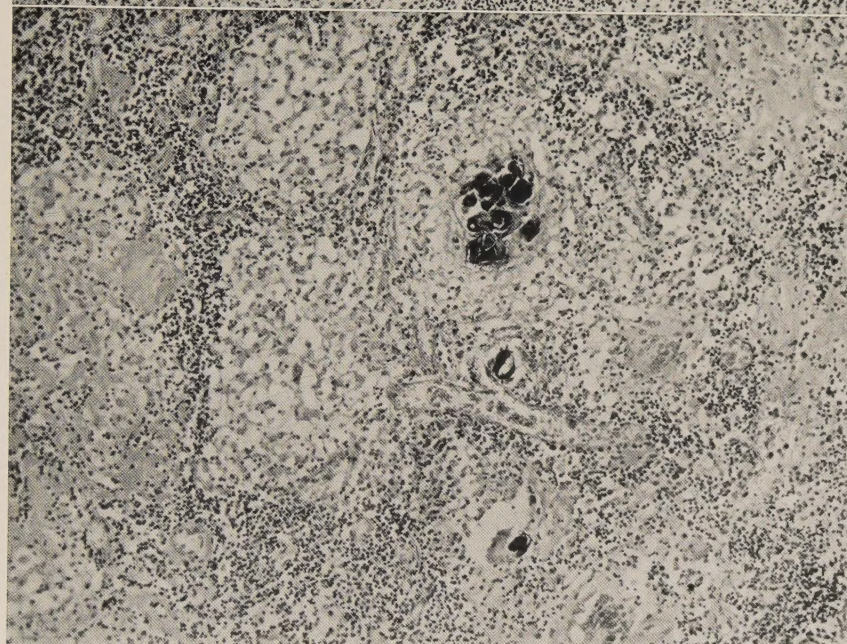


Abb. 4.

Abb. 3. *Lymphknoten*: Isolierte Riesenzellen im aufgelockerten Gewebe; Sinusreaktion (Vergr. 100 $\times$).

Abb. 4. *Lymphknoten*: Neben hyalinisierten Gebilden, einzelne Granulome mit lockerem reticulärem Aufbau, Kalkschollen in Riesenzellen (Vergr. 100 $\times$).

plasmas, oder sie füllen die ganze Riesenzelle aus. Manchmal hat man den Eindruck, daß die Zelle dadurch gesprengt wird. Diese Kalkablagerungen in Riesenzellen sind viel reichlicher, als man sie sonst bei einer Tuberkulose oder bei einem Morbus Boeck-Schaumann zu sehen gewohnt ist (Abb. 4).

Zu erwähnen ist noch, daß eine Verkäsung bzw. eine Nekrose der Granulome nirgends angetroffen wird.

Milz: Gewebe blutreich, Pulpa dadurch stark aufgelockert. Follikel klein, mit äußerst unscharfer Begrenzung. Hier und da liegen in der Pulpa kleine Granulome, die oft sehr schwer von verödeten Follikeln zu unterscheiden sind. Die Granulome bestehen, wie in den Lymphknoten, aus locker nebeneinander liegenden Reticulumzellen mit einer leichten Verdickung des Gitterfasergerüsts. An solchen Stellen trifft man, wenn auch selten, die gleichen Riesenzellen vom Langhansschen Typus. Hier hat man deutlich den Eindruck von vernarbenden Prozessen (Abb. 5).

Knochenmark (Femur): Im gemischten Mark, welches an sich keine nennenswerten Besonderheiten erkennen läßt, liegen kleine Granulome. Sie setzen sich auch aus gewucherten, sternförmigen Reticulumzellen zusammen, die durch ihren großen, blasigen Kern auffallen. In ihrer Umgebung sind die Plasmazellen stets vermehrt und liegen manchmal sehr dicht nebeneinander. Auch die Faserstruktur des Markes ist hier deutlich verdichtet (Abb. 6).

Lungen. Die auffallendsten Veränderungen sind die Bronchiektasien. Sie lassen die übliche Beschaffenheit dieser Veränderungen erkennen: Größere und kleinere, von hohem Zylinderepithel ausgekleidete, z. T. sackförmige Ausweitungen von Bronchien und besonders von Bronchiolen. Das Gerüst ist oft verbreitert und sehr stark von Rundzellen infiltriert (besonders Lymphocyten und Histiocyten) mit einzelnen Plasmazellen. Die Hohlräume enthalten manchmal Eiterzellen. Im Interstitium liegen nur sehr selten kleine Gruppen von gewucherten histiocytären Elementen, mit einzelnen Riesenzellen vom gleichen Typus, wie man sie in den Lymphknoten finden kann. Nicht selten sind auch innerhalb atelektatischer Alveolen mehrkernige Elemente zu sehen, in welchen spießartige Kristalle vorkommen. Irgendwelche Herde, welche sich auf eine Tuberkulose zurückführen ließen, werden nicht festgestellt. Die interstitielle Sklerose zwischen den bronchiektatischen Bezirken ist manchmal sehr beträchtlich; es besteht eine schwere Pulmonalsklerose.

Leber: Es besteht eine starke Stauung mit beginnendem Umbau bei Stauungsatrophie. Hin und wieder trifft man kleine Rundzellenansammlungen in den Glissonschen Scheiden. Die Kupfferschen Sternzellen sind nicht nennenswert verändert. Da und dort finden sich Ablagerungen von braunem Pigment (Lipofuscin). Die Eisenreaktion ist negativ. Die Leberzellen sind vielfach herdförmig verfettet.

Ganz vereinzelt finden sich Riesenzellen, die wiederum nicht in Beziehung zu Granulomen stehen. Das Bindegewebe ist stellenweise ganz wenig vermehrt (siehe unten).

Niere: Die Nierenrinde ist eigentümlich geschrumpft mit einer Art interstitieller Entzündung. Es besteht ein diffuses, plasmazellreiches, kleinzelliges Infiltrat der ganzen Rinde. Die Kanälchen sind hier atrophisch. Ebenfalls in der Rinde liegen oft die gleichen Knötchen mit Langhansschen Riesenzellen, wie sie für die Lymphknoten beschrieben sind.

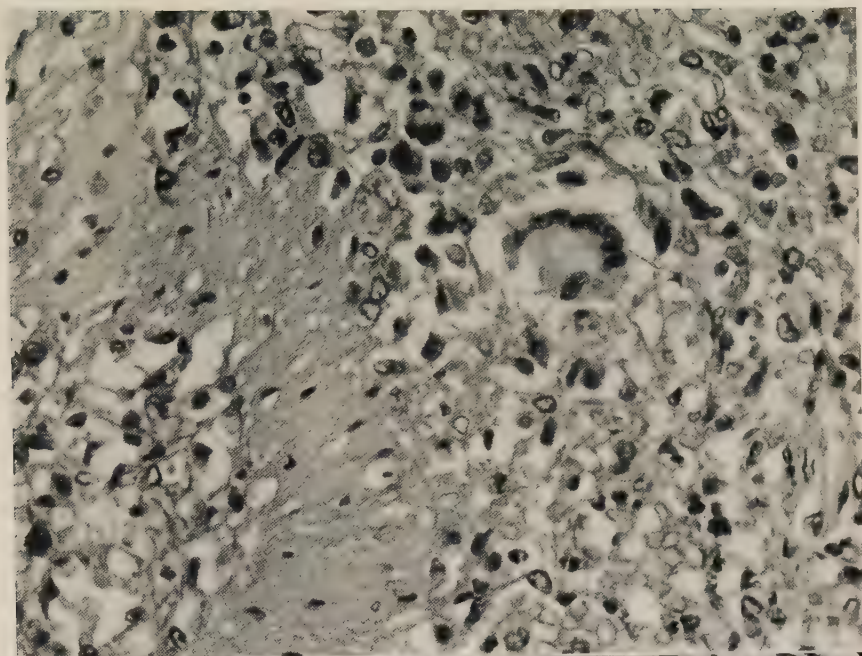


Abb. 5.

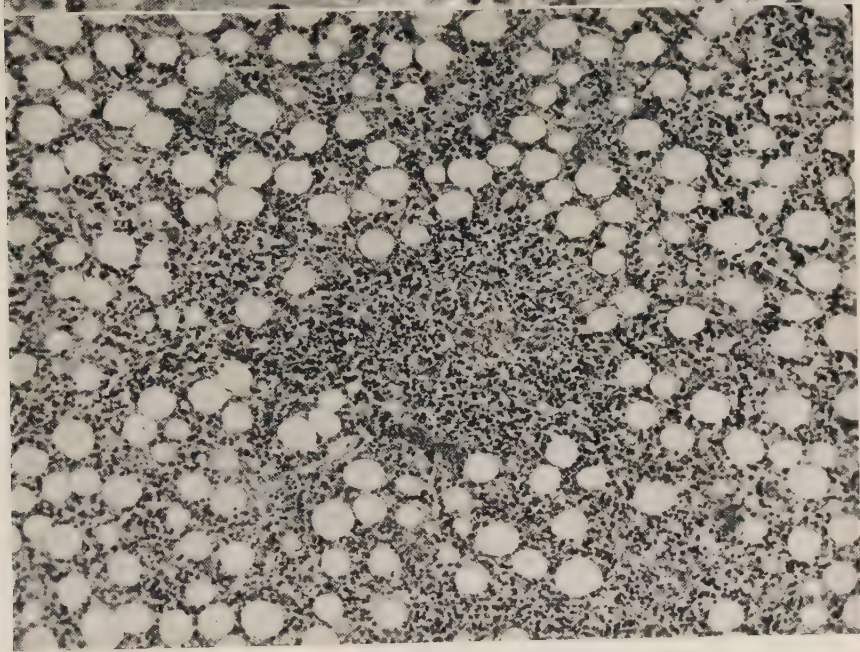


Abb. 6.

Abb. 5. Milz: Sklerotischer Bezirk mit Riesenzelle (Vergr. 500 $\times$).
Abb. 6. Knochenmark (Femur): Kleines Granulom (Vergr. 100 $\times$).

Die Kanälchen sind im Schaltstück stark verfettet, im Hauptstück eher geschwollen.

Die Arterien mittleren Kalibers tragen Zeichen einer geringen Arteriosklerose.

Gehirn: Die klinisch vermutete Bang-Encephalitis konnte histologisch nicht bestätigt werden. Es finden sich in der Rinde zum Teil recht beträchtliche Ganglienzellendegenerationen, die bei der allgemeinen Stauung auf Zirkulationsstörungen zurückzuführen sind.

Wesentliche Veränderungen sind nicht festzustellen. In den Markscheidenpräparaten sind keine Ausfälle auffindbar. In den Gefäßen besteht eine umschriebene, ziemlich starke Sklerose. In den Fettpräparaten sind in der Leptomeninx und da und dort auch um die Gefäße feine Lipoidablagerungen vorhanden.

Leptomeninx sonst ohne Veränderungen.

Dura: Herd von frischer Blutung. Keinerlei Anhaltspunkte für eine recidivierende Pachymeningitis.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Chronische Bangsche Krankheit: Diffuse Bang-Granulomatose aller Lymphknoten des Körpers mit besonderer Beteiligung der pancreaticoduodenalen und der Bifurkations-Lymphknoten. Vereinzelte frische Granulome im kaum veränderten Knochenmark. Chronische interstitielle Nephritis mit wenigen Granulomen. Allgemeiner Ikterus mit haemorrhagischer Diathese: Großes, frisches, rechtsseitiges subdurales Haematom.

Chronische, septische Hyperplasie der Milz mit Blutüberfüllung. Reichliche Verwachsungen im Bauchraum.

Leichte Hypertrophie und starke Erschlaffung des Herzens.

Alte, interstitielle Narben der Lungen. Besonders im Bereich der Oberlappen ausgedehnte Bronchiektasien. Starkes, chronisches Lungenemphysem. Bronchitis. Alter tuberkulöser Kalkherd in den Bifurkationslymphdrüsen. Starker Stauungsumbau der Leber. Allgemeine Arteriosklerose. Allgemeine Abmagerung.

Das klinische Bild, das über Monate bestehende Fieber, das nur unter Causyththerapie verschwindet, und die mehrmals positive Agglutination bis 1 : 640 läßt an der Diagnose der chronischen Brucellose kaum zweifeln.

Die lange anhaltenden Beschwerden von seiten der Atmungsorgane lassen sich gut durch die vorgefundenen Bronchiektasien, die peribronchitischen Manifestationen und das Lungenemphysem erklären. Die klinisch vermutete alte Tuberkulose ließ sich nicht bestätigen. Der tuberkulöse Kalkherd in den Bifurkationslymphdrüsen ist alt, vollständig abgekapselt und seit langer Zeit sicher nicht mehr aktiv.

Die psychischen Symptome, die als fragliche Bang-Encephalitis gedeutet worden sind, lassen sich auf die geringen unspezifischen

Veränderungen, die diffusen Ganglienzelldegenerationen der Gehirnrinde und dann auf das subdurale Haematom zurückführen.

Die bakteriologische Untersuchung im Herzblut konnte keine *Brucella abortus*, *suis* oder *melitensis* nachweisen. Auch in den Bakterienfärbungen der histologischen Schnitte wurden keine Erreger gefunden. In der ganzen Literatur sind nur vereinzelte Fälle beschrieben, in denen ein Erregernachweis geglückt ist (*Wohlwill*, 1932; *Spink*, *Hoffbauer*, *Walker* und *Green*, 1949, u. a.). Interessant ist hier der Gegensatz zwischen Erkrankungen des Tieres, künstlich hervorgerufen oder spontan, und denen des Menschen. Bei den ersteren gelingt die Züchtung der Erreger und die Übertragung auf andere Tiere fast ausnahmslos, bei den letzteren fast nie (*Wohlwill*, 1932, u. a.).

Wenn man die neueren, unten kurz beschriebenen Untersuchungen von *Braude* (1951) berücksichtigt, so ist ein Erregernachweis im Blut auch beim Tiere schon 5 Tage nach der Infektion nicht mehr wahrscheinlich. Auch im Gewebe weist *Braude* bei den Tieren die Erreger nur im Anfangsstadium nach.

Bei der selten im Anfangsstadium stellbaren klinischen Diagnose des Morbus Bang wird man kaum frühzeitig genug Erreger suchen.

Erwähnenswert ist, daß nach der von *Roulet* (1938) vertretenen Meinung in den Granulomen die verantwortlichen Keime oft nicht mehr nachzuweisen sind, weil das Bild der fertigen Granulome erst entsteht, wenn die pathogenen Keime gespeichert und abgetötet sind. Das kann nur durch eine resorptive Leistung des Bindegewebes, namentlich der histiocytären Elemente, geschehen. Diese Entstehung ist für das tuberkulöse Granulom gleich wie für das Bang-Granulom. Deshalb ist es verständlich, daß, wie *Roulet* weiter sagt, bei der Bangschen Krankheit Granulome angetroffen werden, die wohl der beste Histologe nicht von echten Tuberkeln unterscheiden könne.

Die typischen pathologisch-anatomischen Befunde bestehen in diesen eigenartigen tuberkelähnlichen Knötchen, am ausgesprochensten in den Lymphknoten, weniger in der Nierenrinde und im Knochenmark und, im Gegensatz zu allen anderen beschriebenen Bang-Granulomatosen, sehr wenig in der Leber und in der Milz.

Das histologische Bild der Leber in unserem Falle mit der besprochenen Stauung und der Stauungsatrophie ist nicht ganz eindeutig. Stellen mit fehlenden oder nekrotischen Leberzellen und

dem zurückgebliebenen, etwas vergrößerten Bindegewebe und den leicht geschwellenen Kupfferschen Sternzellen könnten noch als rudimentäre oder in Abheilung befindliche Granulome gedeutet werden. Ähnliche Bilder hat *Wohlwill* (1932) bei einem Bang-Fall in der Leber vorgefunden. Die Frage, welche Beziehung zwischen den Leberveränderungen und der Brucellose besteht, ist vorläufig noch ungeklärt. In sehr vielen in der Literatur beschriebenen Fällen findet man von der ganz leichten örtlichen oder diffusen Veränderung alle Übergänge bis zur voll ausgebildeten Laënnec-schen Cirrhose. In unserem Fall ist das pathologisch-anatomische Bild an der Grenze von dem, was man nur als Stauungsombau ansprechen muß. Es besteht sicher, wenn auch nur eine ganz geringfügige chronische Entzündung mit umschriebener, angedeuteter Bindegewebsvermehrung.

In der Milz sind die Plasmazellen, wie erwähnt, außerhalb der Granulome auffallend vermehrt; ein Befund, der auch von *Wohlwill* bestätigt wird. Hingegen fehlt die Vermehrung der eosinophilen Granulocyten ganz, welche von *Wohlwill* und *Forbus* beschrieben wird. Granulome in der Niere sind in der Literatur ebenfalls beschrieben (*Gregersen* und *Lund*, v. *Albertini* und *Lieberherr*), die diffuse interstitielle Nephritis jedoch nicht. Wie weit sie auf die Brucellose zurückzuführen ist, läßt sich hier nicht entscheiden.

Sehr typisch sind die Granulome im Knochenmark. Sie sind kaum von frischen tuberkulösen Granulomen zu unterscheiden. Daß Leber und Milz in unserem Falle kaum betroffen sind, muß wohl durch die beträchtliche Dauer der Krankheit erklärt werden. Nach den Tierversuchen von *A. Braude* (1951, s. u.) können Granulome bei künstlicher Bangscher Infektion im Verlaufe eines Jahres vollständig und narbenlos ausheilen. Es ist also anzunehmen, daß die Leber und die Milz primär auch in Mitleidenschaft gezogen worden waren. Diese ersten Läsionen in den «primären Blutfiltern» sind jedoch schon wieder abgeheilt. Es bestehen nur noch die Zeichen einer sekundären Fixation der Bang-Erreger hauptsächlich in den Lymphknoten.

So ist das Gesamtbild also für die Differentialdiagnose des Morbus Bang von großer Bedeutung. Die Lokalisation der «spezifischen» Läsionen im Körper ist für die chronische Bang-Granulomatose typisch. In frischen Fällen finden wir die Veränderungen hauptsächlich in der Leber und in der Milz, später erst in den

Lymphknoten und anderen Organen. Nie finden wir die Granulome in der Lunge.

Wir sind also nicht der Ansicht, daß aus den Granulomen allein eine histologische Differentialdiagnose zwischen Bangscher Krankheit und Tuberkulose zu stellen sei. Mit anderen Worten, die Granulome sind strenggenommen nicht spezifisch.

Zu einem ähnlichen Resultat kommt man durch Tierversuche von *A. Braude* (1951). In seiner Einleitung schreibt *Braude*, daß die große morphologische Ähnlichkeit zwischen den Granulomen bei Brucellosen und bei Tuberkulose darauf schließen lasse, daß für beide Krankheiten eine gleiche Art der Gewebereaktion vorliegen könne.

Weiße Mäuse werden mit der letalen Dosis von 100 Billionen lebenden Keimen eines *Brucella abortus*-Stammes infiziert. Eine gleichzeitige Gabe von 0,4 mg Aureomycin soll die Tiere am Leben erhalten, ohne den Charakter der Gewebereaktion zu verändern. Nach 90 Minuten sind Brucellen frei und intracellulär in polymorphkernigen Leukozyten im Blute zu finden. Nach 24 Std. sind die extracellulären Brucellen selten. Sie sind aber bis 5 Tage nach der Inokulation in den polymorphkernigen Leukocyten des peripheren Blutes nachweisbar. Nach 3 Std. erscheinen die ersten Brucellen in der Leber in polymorphkernigen Leukocyten und vereinzelt in Kupfferschen Sternzellen. Nach 24 und 72 h bilden die Kupfferschen Sternzellen, die durch die Phagocytose der Erreger wie gebläht sind, Haufen. Die polymorphkernigen Leukocyten werden durch die Kupfferschen Sternzellen mehr und mehr verdrängt. Nach 120 Std. entstehen Knötchen aus Epitheloidzellen, dort wo vorher Kupffersche Sternzellen und Leukocytenansammlungen waren. Brucellen sind kaum mehr nachzuweisen. Ähnlich kann man die Granulombildung in der Milz beobachten.

Für längere Versuche verwendet *Braude* Meerschweinchen, die ebenfalls mit *Brucella abortus* infiziert werden. Sie erhalten intracardial 500 000 Organismen eines stark virulenten oder 5 Billionen eines schwach virulenten Stammes. Nach 5 Tagen sind gleiche Granulome wie bei den Mäusen festzustellen. Nach einem Monat verschmelzen kleinere Knötchen miteinander. Nach 3 Monaten können zentral in den Granulomen hyaline Nekrosen festgestellt werden, welche dichte Massen von Reticulumfasern zu enthalten scheinen. In der Umgebung der Knötchen finden sich polymorphkernige Leukocyten und Zelltrümmer. Nach einem halben Jahre zeigt sich eine Rückbildung mit Zellverminderung. Kontrollen bei Tieren, die erst ein Jahr nach der Infektion getötet wurden, geben ein negatives Resultat. Die Granulome sind abgeheilt, ohne Residuen zu hinterlassen.

So beschreibt *Braude* alle Zwischenstadien von geringen, unspezifischen Reaktionen des RES bis zu den voll ausgebildeten, eindeutigen Granulomen mit Epitheloidzellen, Langhansschen Riesenzellen und zentraler Nekrose.

Andere Meerschweinchen werden nach der intracardialen Infektion subcutan mit steigenden Dosen abgetöteter Brucellen in wöchentlichen Abständen bis zur Anergie desensibilisiert. Es entstehen gleiche granulomatöse Verände-

rungen wie bei den Tieren mit einer deutlichen Allergie. Damit ist erwiesen, daß Granulome unabhängig von der allergischen Reaktionslage entstehen können.

Braude weist dann auf Arbeiten von *Follis*, *Rich* und *McCordock*, *Vorwald* und *Rothschild* hin, die analoge Tierversuche mit Tuberkelbazillen unternommen haben. Diese Untersuchungen ergeben die gleichen Resultate. Die Granulombildung geschieht auf eine ähnliche Art. Sie ist ebenfalls unabhängig von der allergischen Reaktionslage gegenüber den Tuberkelbazillen.

So zeigen diese Autoren im Tierversuch, wie die tuberkulösen und Bangschen Granulome beide auf die gleiche Art und mit dem gleichen Aufbau entstehen. Diese einwandfreie Versuchsanordnung demonstriert, wie die Allergielage des Körpers keine Rolle spielt für die Bildung und den Aufbau der Granulome. Es muß sich in beiden Fällen um eine direkte Reizwirkung der Erreger auf das Gewebe handeln. Besonders, wenn man dazu Untersuchungen von *Pagel* (zit. nach *Letterer*) u. a. in Betracht zieht, bei denen Epitheloidzellgranulome mit Riesenzellen auch auf ganz indifferente Reize entstehen: bei Meerschweinchen z. B. auf *Bacterium Coli*, bei Mäusen sogar auf Glasstaub; so können wir die für die Brucellose typischen Granulome nicht als spezifisch ansehen.

Zusammenfassung.

Anhand eines selbst beobachteten Sektionsfalles von Bangscher Krankheit diskutiert der Autor die Spezifität der Bang-Granulome. Gestützt auf die experimentellen Studien von *Braude*, die gezeigt haben, daß es sich bei diesen granulomatösen Läsionen so wenig wie beim Tuberkel um eine allergische Entzündung handelt, glaubt er, daß sich die Granulome unter dem direkten Einfluß der Mikroorganismen entwickeln und daß man sie nicht als spezifisch betrachten kann.

Résumé.

La spécificité des granulomes dans la maladie de Bang est discutée sur la base d'un cas d'autopsie observé personnellement. Se référant aux expériences de *Braude*, qui a démontré que ni ces lésions granulomateuses, ni les tubercules ne sont des inflammations de nature allergique, l'auteur pense que les granulomes se développent sous l'influence directe des micro-organismes et qu'on ne peut pas les considérer comme spécifiques.

Summary.

The question as to whether the granulomas seen in brucellosis are pathognomonic for this disease is discussed by the author on the basis of a personally observed autopsy of a brucellosis case. He believes that the granuloma develop under the direct influence of the micro-organism and are not to be considered as specific. This hypothesis is founded on the experimental studies of *Braude*, which have shown that these granulomatous lesions, as well as the tubercle, are not due to an allergic inflammation.

Literatur.

Ajello, L.: «Athena» Biol. Clin. Terap. 12, 271, 1950. — *Albertini, A. v.*, und *W. Lieberherr*: Frankf. Z. Path. 51, 69, 1937. — *Audéoud, G.*: Schweiz. med. Wschr. 4, 97, 1936. — *Bertschinger, A.*: Z. klin. Med. 141, 140, 1942. — *Braude, Abraham I.*: J. Infect. Dis. 89, 76, 87, 1951. — *Brunner, W.*: Schweiz. Z. Path. 2, 100, 1939. — *Chaperon, L. G.*: Thèse Univ. de Lausanne 1937. — *Cinti, G.*: Arch. de Vecchi 14, 759, 1950. — *Fabyan, M.*: J. med. Res. 26, 441, 1912 (zit. n. Wohlwill). — *Follis, R. H.*: Bull. Johns Hopk. Hosp. 63, 282, 1938 (zit. n. Braude). — *Forbus, W. D.*: Reaction to injury, Williams Wilkins, Baltimore 1943. — *Id. u. Mitarb.*: Amer. J. Path. 18, 745, 1942. — *Fried, R.*: Z. Hyg. Infekt. Kr. 114, 429, 1933. — *Gregersen, F.*, und *T. M. Lund*: Hosp. tid. (dän.) 74, 349, 1931 (zit. n. Wohlwill). — *Haslhofer, L.*: Virchows Arch. 291, 912, 1933. — *Jaffé, R. H.*: Virchows Arch. 238, 119, 1922. — *Letterer, E.*: Allg. Pathologie der Tuberkulose (aus: H. Deist und H. Krauß: Die Tuberkulose, ihre Erk. und Behandl., Enke Verlag, Stuttgart). — *Löffler, W.*, und *A. v. Albertini*: Krkh. Forsch. 8, 1, 1930. — *Matzdorf, F.*: Virchows Arch. 290, 47, 1933. — *Nicod, J. L.*: Schweiz. med. Wschr. 10, 238, 1935. — *Pagel, W.*: zit. n. Letterer. — *Rich, A. R.*, und *H. A. McCordock*: Bull. Johns Hopk. Hosp. 44, 273, 1929 (zit. n. Braude). — *Rössle, R.*: Münch. med. Wschr. 1935, 5. — *Rothmann, A.*: Verh. dtsch. path. Ges. Gießen 1935, 194. — *Rothschild, H.*, *J. S. Friedenwald* und *C. Bernstein*: Bull. Johns Hopk. Hosp. 54, 232, 1934 (zit. n. Braude). — *Roulet, F.*: Schweiz. med. Wschr. 51, 1369, 1938. — *Schroeder, E. C.*: zit. n. Wohlwill. — *Smith, Th.*, und *M. Fabyan*: Zbl. Bakt. 61/1, 55, 1912. — *Spink, W. W.*, *F. W. Hoffbauer*, *W. W. Walker* und *R. A. Green*: J. Lab. clin. Med. 34, 40, 1949. — *Wegener, A.*: Zbl. Path. 64, 33, 1935/36. — *Werthemann, A.*: Schweiz. med. Wschr. 14, 433, 1939. — *Wohlwill, F.*: Virchows Arch. 285, 141, 1932.
